

ETUDE EXPÉRIMENTALE
de
L'ANTAGONISME
du
Bacille pyocyannique et du Streptocoque

THÈSE

présentée et soutenue publiquement le samedi 12 décembre 1925

POUR OBTENIR LE GRADE DE
Docteur en Médecine

PAR

CARROT (Edmond)

INTERNE DES HOPITAUX

né le 14 mars 1903, à Vesoul

EXAMINATEURS DE LA THÈSE :	{	MM. MACÉ, professeur	<i>Président.</i>
		ETIENNE, professeur	} <i>Juges.</i>
		CORNIL, agrégé.	
		DE LAVERGNE, agrégé . . .	

Le candidat répondra aux questions qui lui seront posées sur les diverses parties de l'enseignement médical.

NANCY

SOCIÉTÉ D'IMPRESSIONS TYPOGRAPHIQUES



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41547423_0054

ETUDE EXPÉRIMENTALE
de
L'ANTAGONISME
du
Bacille pyocyanique et du Streptocoque

THÈSE

présentée et soutenue publiquement le samedi 12 décembre 1925

POUR OBTENIR LE GRADE DE
Docteur en Médecine

PAR

CARROT (Edmond)

INTERNE DES HOPITAUX

né le 14 mars 1903, à Vesoul

EXAMINATEURS DE LA THÈSE :	{	MM. MACÉ, professeur	Président.
		ETIENNE, professeur	} Juges.
		CORNIL, agrégé.	
		DE LAVERGNE, agrégé . . .	

Le candidat répondra aux questions qui lui seront posées sur les diverses parties de l'enseignement médical.



NANCY
SOCIÉTÉ D'IMPRESSIONS TYPOGRAPHIQUES

Université de Nancy - Faculté de Médecine

Doyen: M. L. SPILLMANN, *, I ☼. **Assesseur:** M. P. SIMON, *, I ☼.

Doyen honoraire: M. F. GROSS, O *, I ☼.

Professeurs honoraires: MM. NICOLAS, *, I ☼; PRENANT, *, I ☼;

F. GROSS, O *, I ☼; HERRGOTT, O *, I ☼; WEISS, O *, I ☼.

BOUIN, O *, I ☼; ANCEL, *, I ☼; GARNIER, *, I ☼.

Professeurs : MM.

Hygiène.....	E. MACÉ, *, I ☼.
Clinique médicale.....	P. SIMON, *, I ☼.
Histoire naturelle médicale.....	P. VUILLEMIN, *, I ☼.
Médecine légale.....	P. PARISOT, O *, I ☼.
Anatomie pathologique.....	L. HOCHÉ, *, I ☼.
Clinique médicale.....	G. ETIENNE, *, I ☼.
Clinique chirurgicale.....	A. VAUTRIN, *, I ☼.
Clinique des maladies syphilitiques et cutanées.....	L. SPILLMANN, *, I ☼.
Clinique de chirurgie infantile et d'orthopédie.....	R. FRÉLICH, *, I ☼.
Physiologie.....	M. LAMBERT, *, I ☼.
Clinique obstétricale et Accouchements.....	A. FRUHINSHOLZ, *, I ☼.
Histologie.....	R. COLLIN, *, I ☼.
Anatomie descriptive.....	M. LUCIEN, *, I ☼.
Clinique d'oto-rhino-laryngologie.....	P. JACQUES, *, I ☼.
Clinique de chirurgie urinaire.....	P. ANDRÉ, *, I ☼.
Clinique chirurgicale.....	G. MICHEL, *, I ☼.
Pathologie interne et clinique médicale pro- pédeutique.....	L. RICHON, *, I ☼.
Physique.....	DUFOUR, *, I ☼.
Thérapeutique.....	M. PERRIN, *, I ☼.
Chimie médicale.....	H. ROBERT, I ☼.
Histoire naturelle.....	G. THIRY, *, I ☼.
Pathologie générale.....	J. PARISOT, O *, I ☼.
Physiologie.....	P. MATHIEU, I ☼.
Chimie médicale et toxicologie.....	N...

Chargés de cours complémentaires : MM.

Clinique des maladies tuberculeuses (1).....	M. PERRIN, *, I ☼.
Clinique des maladies tuberculeuses (1).....	J. PARISOT, O *, I ☼.
Pathologie externe.....	A. BINET, I ☼, agrégé libre.
Clinique chirurgicale élémentaire (1).....	A. BINET, I ☼, agrégé libre.
Cours d'hydrologie.....	M. PERRIN, *, I ☼.
Clinique des maladies des enfants.....	L. CAUSSADE, I ☼, agrégé.
Clinique ophtalmologique.....	P. JEANDELIZE, A ☼, agrégé.
Clinique des maladies contagieuses.....	DE LAVERGNE, *, I ☼, agrégé.
Clinique des maladies mentales.....	R. LALANNE, I ☼.
Médecine opératoire.....	M. BARTHÉLEMY, *, I ☼, agrégé.
Electrothérapie et radiologie.....	LAMY, I ☼, agrégé.
Education physique.....	P. MATHIEU, I ☼.
Accouchements (cours théorique).....	L. JOB, *, I ☼, agrégé.
Neurologie.....	CORNIL, I ☼, agrégé.

Agrégés en exercice

MM. L. JOB, *, I ☼.	MM. M. BARTHÉLEMY, *, I ☼.	MM. WATRIN, *, I ☼.
L. CAUSSADE, I ☼.	I ☼.	HAMANT, I ☼.
P. JEANDELIZE, A ☼.	LAMY, I ☼.	CORNIL, I ☼.
	MUTEL, *, I ☼.	DE LAVERGNE, *, A ☼.

Agrégés libres

G. GROSS, *, I ☼; S. REMY, I ☼;
BUSQUET, I ☼; BINET, I ☼; FAIRISE, A ☼.

M. A. PACAUD, I ☼, Secrétaire

M. F. LAMBERT DES CILLEULS, *, I ☼, Secrétaire honoraire.

(1) Fondation de l'Université.

La Faculté a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle n'entend ni les approuver ni les imputer.



A MES PARENTS

A MES AMIS

A mon Président de Thèse :

M. le Professeur MACÉ
Chevalier de la Légion d'Honneur

A mes Juges :

M. le Professeur ETIENNE
Chevalier de la Légion d'Honneur

M. le Professeur agrégé CORNIL

M. le Professeur agrégé DE VEZEAU DE LAVERGNE
Chevalier de la Légion d'Honneur

A la mémoire de M. le Professeur Haushalter

A Monsieur le Professeur Richon
Chevalier de la Légion d'Honneur

A Monsieur le Professeur agrégé L. Caussade

A tous mes Maîtres d'Internat et d'Externat

A mes Chefs militaires

INTRODUCTION

Médecins et chirurgiens utilisent actuellement de façon courante, pour le traitement des infections causées par le streptocoque, des injections d'un vaccin contenant des cultures en bouillon, tuées par la chaleur de bacille pyocyanique, de staphylocoque et de streptocoque, suivant une formule préconisée par DELBET. L'observation semble montrer, d'après eux, qu'une telle vaccinothérapie est souvent suivie de très bons effets, et qu'elle est même notablement plus efficace qu'une vaccinothérapie anti-streptococcique pure. On peut donc se demander si les résultats favorables ne tiennent pas à ce que les injections de vaccin pyocyanique provoquent une immunité vis-à-vis du streptocoque. Ainsi se trouve posé sous un nouvel aspect un problème déjà soulevé mais assez mal résolu : existe-t-il un antagonisme entre le bacille pyocyanique et le streptocoque ?

Depuis une communication de BOUCHARD en 1889 à l'Académie des Sciences, on savait qu'il existe un antagonisme entre le bacille pyocyanique et la bactériémie charbonneuse. Cette notion fut souvent reprise et nous aurons à y revenir. On a depuis lors attribué au bacille pyocyanique une action antagoniste vis-à-vis d'autres germes : bacille de LOEFFLER, d'EBERTH, vibrion cholérique.

A la suite des travaux d'EMMERICH, de LOW, de VAERTS,

on avait attribué à un extrait des vieilles cultures de bacille pyocyanique auquel EMMERICH avait donné le nom de pyocyanase une action préventive et curative vis-à-vis de nombreuses affections; la tuberculose même était citée.

En 1903, EMMERICH et TROMDORF publient un essai de prévention de l'infection streptococcique chez le lapin par injection sous-cutanée de cette pyocyanase. Leurs résultats n'ont pas pu être retrouvés et actuellement les plus récents traités de bactériologie n'en font plus mention.

D'autre part EMMERICH et LOW, qui ont consacré de nombreuses études aux propriétés lytiques de la pyocyanase, citent le streptocoque parmi les germes attaqués. RAUBISCHECK et RUSS qui en 1908 ont précisé ces recherches admettent les mêmes résultats. Von SCHROEDER et VANBEUGER en 1908 se rendent également à cet avis. En 1909 SAAR et MUHSAM signalent l'effet nettement antiseptique de la pyocyanase d'EMMERICH dans le traitement par pulvérisation locale des angines streptococciques.

Par contre en 1909, BOCCHIA qui reprend l'étude expérimentale de cette même pyocyanase range le streptocoque dans les germes non gênés et non lysés, à l'opposé du bacille diphtérique, du vibrion cholérique, de la bactériidie charbonneuse, du bacille d'EBERTH.

Le professeur MACE dans son plus récent traité de bactériologie adopte également cette opinion et cite le streptocoque comme inattaqué. Mais ce sont là travaux portant sur la pyocyanase d'EMMERICH et l'antagonisme entre le bacille pyocyanique et le streptocoque n'est pas l'objet d'études propres.

Proposant, en 1914, son vaccin polymicrobien, DELBET justifie l'utilité des cultures de pyocyanique en faisant valoir deux raisons: d'abord que d'après de très nombreuses obser-

vations cliniques l'apparition du pus bleu dans une plaie était d'un pronostic favorable, ensuite que dans les pyocultures on constate que le streptocoque ne se développe pas quand le bacille pyocyanique est présent.

Pendant les années 1917, 1918, SIHLOL fait et fait faire une série d'expériences au jardin colonial. Il signale, lui aussi, que lorsque le pyocyanique apparaît dans les plaies les streptocoques diminuent en nombre et de virulence et il essaie alors l'ensemencement des plaies avec des cultures de bacille pyocyanique. Il parle également « d'antagonisme entre le streptocoque et le pyocyanique ». Toutefois il ne s'agit pas là d'une donnée classique et définitivement admise. Le professeur MACÉ, DOPTER, SACQUÉPÉE et BESSON, n'en font pas mention dans leurs ouvrages de bactériologie.

Ainsi, les données que l'on possède actuellement sur l'antagonisme du bacille pyocyanique et du streptocoque sont assez incertaines, mal précisées en ce qui concerne l'action in-vitro de ces deux microbes, peu précises pour ce qui est de l'action de la pyocyanase sur le streptocoque, et sans aucune base expérimentale en ce qui concerne l'immunité que pourrait exercer in-vivo le bacille pyocyanique vis-à-vis du streptocoque. Nous nous sommes donc proposé, dans ce travail, sous l'inspiration de notre maître, M. le professeur agrégé V. DE LAVERGNE, de reprendre cette étude avec autant de précision que possible. Pour mener à bien ce travail, nous inspirant des recherches précises faites sur l'antagonisme du bacille pyocyanique et de la bactérie charbonneuse nous avons adopté le plan suivant :

Dans une première partie nous étudierons l'action in-vitro du bacille pyocyanique et de la toxine pyocyanique sur le streptocoque.

Dans une seconde partie nous rechercherons par des *expériences in-vivo* s'il existe un antagonisme entre le bacille pyocyanique et le streptocoque.

Nous terminerons par l'exposé de l'application à l'homme des conclusions auxquelles nous auront conduit nos recherches expérimentales.

CHAPITRE I

RECHERCHES

sur l'action réciproque du bacille pyocyanique et du streptocoque « in vitro »

Toutes les expériences suivantes ont été faites avec des races variées de bacille pyocyanique donnant ou non la réaction de la pyocyanine de telle sorte que nulle part l'action de la pyocyanine n'ait été en cause.

I. - Le bacille pyocyanique est-il gêné par le développement du streptocoque ?

En bouillon ordinaire, une culture de streptocoque récente (un ou deux jours) comme une culture de streptocoque ancienne (15 jours), au moment où le milieu se vaccine au streptocoque, ne gêne en aucune façon le développement du bacille pyocyanique.

II. - Action réciproque du bacille pyocyanique et du streptocoque ensemencés en même temps en bouillon

Si on ensemence dans un même tube de bouillon ordinaire la même quantité — une öse de culture de 24 heures — de

streptocoque et de pyocyanique les deux microbes se développeront, mais d'une façon bien inégale : le bacille pyocyanique poussera aussi abondamment que dans le tube témoin où il a étéensemencé seul. Le streptocoque au contraire est bien moins abondant que dans le tube témoin où il pousse seul. Les chaînettes sont moins nombreuses, elles sont bien moins longues. Dès le premier jour de culture en commun le pyocyanique a gêné le développement du streptocoque. C'est somme toute ce que signale DELBET quand il dit que dans les pyocultures le streptocoque pousse mal « ou ne pousse pas » quand se développe le pyocyanique.

D'autre part, le fait est à peu près constant, si la culture témoin est bien grumeleuse et claire, la culture mixte ne présente pas de grumeaux. Nous pensons que c'est là un phénomène banal explicable par l'étude de H. VINCENT sur l'aspect des cultures du streptocoque en bouillon. Lorsque le milieu est acide, la culture de streptocoque est grumeleuse ; dans le cas contraire, lorsqu'il est neutre ou alcalin la culture est uniformément trouble. Or si le streptocoque acidifie ses milieux le pyocyanique les neutralise et comme il pousse plus abondant que le streptocoque on conçoit que celui-ci ne pousse pas en grumeaux.

Si chaque jour on réensemence cette culture mixte de streptocoque et de pyocyanique, on constate que le streptocoque repousse pendant les premiers jours à côté du pyocyanique. Vers le cinquième jour le streptocoque devient un peu moins abondant et en général vers le huitième jour le pyocyanique seul continue à pousser, toujours aussi abondant ; le streptocoque est mort. Or le tube témoin — streptocoque seul — contient des chaînettes qui repoussent jusqu'au quinzième jour. Le streptocoque repiqué avec le bacille pyocyanique

perd son pouvoir de reproduction vers le huitième jour. C'est l'époque où le tube de bouillon de culture de bacille pyocyannique devient franchement brun pour un bacille pyocyannique normal — qui donne la réaction de la pyocyanine et qui contient les pigments normaux. (Race A. DE GESSART.)

Cultivant dans les mêmes conditions — dans le même bouillon — le même streptocoque avec des germes différents staphylocoque, colibacille, éberth, para A., para B., jamais nous n'avons constaté la mort du streptocoque au huitième jour. Le streptocoque ne repoussait plus en général vers le treizième jour, mais jusque là il pouvait toujours être repiqué et pousser. Or dans des conditions identiques la culture combinée de bacille pyocyannique et de ces différents microbes ne meurt pas en général aussi vite. Le repiquage du staphylocoque cultivé dans un même bouillon qu'un bacille pyocyannique est possible encore au treizième jour. Dans une culture commune, pyocyannique et Eberth, pyocyannique et coli, le bacille d'Eberth et le coli repoussent également au douzième jour ou au treizième jour. ISABOLINSKI qui consacré une monographie à l'antagonisme du bacille pyocyannique et du bacille de LOEFFLER signalé que, dans les cultures communes, le bacille de LOEFFLER devient immobile dès le quatrième jour et commence à présenter des formes d'involution; « vers le sixième jour il serait mort ». Le bacille de LOEFFLER paraît donc plus sensible que le streptocoque à l'action de la culture voisine de pyocyannique. Par contre d'après FORTINEAU (thèse de DELARBRE) la bactériodie charbonneuse, qui elle aussi pousse à côté du pyocyannique, présente bien des formes d'involution mais au vingtième jour elle vit encore et repiquée sur bouillon neuf reprend sa virulence coutumière.

III. - Ensemencement du streptocoque sur des bouillons de culture de pyocyanique de plus en plus âgés

Si dans un tube de bouillon où a poussé du bacille pyocyanique, onensemence un streptocoque, celui-ci pousse si la culture de bacille pyocyanique est récente. Le streptocoque ne se développera plus sur un bouillon de pyocyanique datant de plus d'une semaine. Il ne s'agit pas là d'un phénomène physique dû à la viscosité du milieu, car nous verrons que, filtré, le milieu est aussi impropre à la culture du streptocoque. Par contre, à cette date, le coli, l'Eberth, le subtilis et, d'après FORTINEAU, le charbon se développent normalement. Le staphylocoque pousse, mais proportionnellement moins bien que les germes précédents.

Pour rendre ce milieu de huit jours, de nouveau apte à un développement du streptocoque il faut y ajouter au moins $\frac{1}{3}$ de son volume de bouillon neuf.

Il est bien évident que la valeur nutritive du milieu est bien diminuée, mais au huitième jour le bouillon pyocyanique n'est pas encore vacciné, puisqu'il ne se vaccine qu'en quinze jours au moins, et même pour un milieu vacciné il suffit de rajouter très peu de bouillon neuf pour le rendre de nouveau apte à la culture. Il faut mettre en cause surtout les produits de sécrétions et d'excrétions dus au développement du bacille pyocyanique.

Nous venons de voir qu'à partir du huitième jour un bouillon de culture de pyocyanique n'était plus apte au développement d'un streptocoque. Or, si on reprend les expériences de BULLOCH, de HAUSER relatives à la pyocyanolysine, on constate que, si dans une série de tubes de bouillons contenant

une culture de bacille pyocyanique d'âges différents, les sept tubes les plus récents n'hémolysent pas les globules rouges de bœuf, de lapin, de mouton, de cobaye, d'homme, dans les cultures de plus de huit jours, le bacille pyocyanique a développé une pyocyanolysine qui a une action hémolytique notable. Cette pyocyanolysine est surtout abondante dans les vieilles cultures âgées de trois à quatre semaines et qui sont fortement alcalines. WEINGERÖFF et BREYMANN ont montré qu'elle supporte sans altération des températures élevées: le chauffage des cultures à 100° pendant 15 minutes n'altère en rien leur pouvoir hémolytique; il en serait de même d'un chauffage à 120° pendant 30 minutes.

D'autre part comme elle apparaît à la date où le streptocoque ne pousse plus, si on dispose une série de cultures mixtes de pyocyanique et d'un streptocoque hémolytique, tous les tubes seront hémolysés; l'action hémolytique sera due dans les huit cultures les plus récentes à l'action du streptocoque et dans les autres la pyocyanolysine aura agi. Il y a lieu de retenir ce phénomène et de faire la constatation sans l'expliquer autrement, que le streptocoque ne pousse plus du jour où apparaît dans le tube de culture de pyocyanique la faculté d'hémolyse.

IV. - Ensemencement du streptocoque sur de la gélose vaccinée au pyocyanique

La gélose vaccinée par le pyocyanique jouit aussi de propriétés comparables à celles du bouillon. Le pyocyanique vaccine la gélose en deux jours: si au bout de ces 48 heures de culture on lave la gélose avec de l'eau distillée, le développement du pyocyanique n'a plus lieu: le pyocyanique partage avec quelques autres germes, le bacille phosphorescent, le

spirille du choléra asiatique le pouvoir d'affaiblir sur leurs milieux vaccinés la culture de presque tous les autres germes.

Or, sur gélose vaccinée au pyocyanique et lavée, les colonies de certains germes se développent quand même (coli, Eberth); elles sont moins riches que normalement mais elles existent. De même le staphylocoque poussé, mais pousse mal, le subtilis pousse très bien. Quant au streptocoque ses cultures sont toujours négatives.

Nous avons essayé de réactiver cette gélose vaccinée en lui incorporant, après l'avoir fondue au bain-marie de la gélose neuve; nous avons constaté qu'il suffisait de moins d'un quart de gélose neuve pour rendre le milieu apte à un nouveau développement de bacille pyocyanique. Il faut rajouter au moins la moitié de volume de milieu pour avoir un milieu où poussera le streptocoque.

Ira-t-on conclure que l'épuisement du milieu est tel qu'un germe, comme le streptocoque ne trouve plus les substances nécessaires à son développement?

Nous ferons remarquer que le staphylocoque, le coli, l'Eberth qui eux aussi vaccinent leurs milieux, fournissent de la gélose vaccinée, où après lavage de la surface le streptocoque pousse toujours.

D'autre part si on lave incomplètement plusieurs tubes de gélose où a poussé pendant 24 heures un bacille pyocyanique, la vaccination des milieux n'aura pas eu le temps de s'accomplir. Si on ensemence alors du streptocoque, du staphylocoque, du coli, on constate que tous ces germes indistinctement ont poussé au milieu des colonies de bacille pyocyanique qui ont repoussé. La culture du bacille pyocyanique, dans un tube de gélose inclinée, pendant une journée n'aura pas encore rendu le milieu inapte au développement du streptocoque.

Si on cherche à repiquer tous les jours ces microbes qui sont sur ce milieu qui se sera vacciné au pyocyanique au bout d'un jour, on constate que le troisième jour le streptocoque ne repoussera plus. Or le coli vit encore et le staphylocoque aussi. D'autre part le streptocoque sur un tube de gélose neuve n'est pas mort et peut être repiqué.

Il faut donc conclure que le pyocyanique a développé, en poussant des produits, qui sont toxiques pour le streptocoque. Ce sont probablement tous les produits de sécrétion ou d'excrétions dus à son développement. D'autre part le pyocyanique épuise rapidement son milieu pour la culture du streptocoque.

V. - Les toxines pyocyaniques dans leurs rapports avec le streptocoque

A. — ACTION DE LYSE

Nous avons vu précédemment que le bacille pyocyanique développait dans ses cultures une hémolysine qui apparaissait vers le huitième jour de sa culture. Or les vieilles cultures de bacilles pyocyaniques jouissent de propriétés lytiques, très puissantes à partir de la cinquième semaine et dissolvent avec la plupart des microbes, le bacille pyocyanique lui-même.

EMMERICH et Low attribuent cette action lytique du filtrat des vieilles cultures pyocyaniques à l'existence d'une enzyme, qui se rapprocherait de la trypsine et qui dissoudrait les membranes microbiennes.

Ces auteurs désignent sous le nom de « pyocyanase » la solution aqueuse obtenue en faisant dissoudre le résultat de la précipitation par l'alcool du filtrat de vieilles cultures en bouillon de bacille pyocyanique, évaporé au 1/3 et dialysé

pendant 12 heures. Cette pyocyanase d'EMMERICH et LOW possède toutes les propriétés lytiques des filtrats de vieilles cultures.

D'autre part dans le langage courant on donne quelquefois le nom de pyocyanase à ces vieilles cultures elles mêmes, filtrées et débarrassées des corps microbiens.

C'est là un terme tout à fait impropre et qui prête à confusion. L'extrait dénommé pyocyanase par EMMERICH ne porte pas non plus un nom logique. Il éveille l'idée d'un ferment à rapprocher des diastases et la pyocyanase d'EMMERICH, fortement thermostable, ne possède pas les caractères des ferments diastasiques.

D'ailleurs pour RAUBISCHECK' et RUSS, comme pour FORTINEAU et MARGUERIE ce filtrat doit ses propriétés lytiques à la présence de lipoïdes. FORTINEAU et MARGUERIE ont obtenu les mêmes actions de lyse avec une culture en milieu minéral contenant 10 gr. de succinate d'ammoniaque, 0 gr. 50 de sel marin, 0 gr. 30 de carbonate d'ammoniaque, 0 gr. 05 de phosphate de potasse pour un litre d'eau. Ce milieu au bout de 4 semaines est stérilisé pendant une heure à 70°. C'est cette vieille toxine en milieu minéral que FORTINEAU désigne sous le nom de pyocyanéine et à laquelle il attribue une action bien plus régulière que celle du filtrat de culture en bouillons.

Ce terme de pyocyanéine est tout aussi impropre que celui de pyocyanase et prête également à confusion. Néanmoins nous l'avons conservé dans notre exposé. Quel que soit le mode d'action de la toxine pyocyanique, il est intéressant à l'heure actuelle de le comparer à celui du phénomène de d'HERELLE. La toxine pyocyanique lyse de nombreux microbes mais il est nécessaire que ceux-ci baignent dans la toxine. D'autre part les substances lytiques s'usent ou se saturent :

une vieille culture pyocyannique a une capacité de lyse déterminée. Le phénomène de lyse attribué au bactériophage au contraire peut se reproduire à volonté et persiste par simple « repiquage » du milieu lytique.

EMMERICH et LOW, rangent le streptocoque parmi les microbes facilement dissous par la vieille toxine pyocyannique. BOCCHIA au contraire, après avoir cité comme microbes facilement dissous le bacille diphtérique, le vibron cholérique, puis la bactériodie nie toute action de lyse vis-à-vis du streptocoque et du staphylocoque. Le bacille de Koch n'est jamais attaqué.

Tous les auteurs admettent actuellement l'action de lyse vis-à-vis des premiers germes.

D'après DELARBRE, le bacille pyocyannique disparaîtrait de ses cultures en bouillon au bout d'un mois.

En culture mixte de streptocoque et de bacille pyocyannique, au bout d'un mois, les corps microbiens de pyocyannique disparaissent, mais les streptocoques subsistent et ne commencent à être lysés qu'au bout de sept semaines.

A cette époque, la lyse a déjà eu lieu pour la plupart des germes.

Nous avons pu, d'autre part, conserver sans observer de lyse des grumeaux de streptocoques dans la « pyocyanéine ». Il semble donc que le bacille pyocyannique ne sécrète pas de substances lytiques auxquelles le streptocoque serait particulièrement sensible, puisque la lyse du streptocoque a lieu à une époque si tardive qu'il est difficile d'en tenir compte.

B. — ACTION D'EMPÊCHEMENT

Ensemencé dans la vieille toxine pyocyanique, le streptocoque ne pousse pas ; mais si on badigeonne avec elle des plaques de gélose (comme l'a fait H. Von SCHROEDER et VANBEUGER) les microbes banaux comme le staphylocoque, le coli, le subtilis se développent fort bien. Toutefois ces auteurs signalent qu'au troisième repiquage, le coli comme le staphylocoque, ont perdu toute possibilité d'un nouveau repiquage. Mais jamais le streptocoque ne se développe sur gélose badigeonnée avec la vieille toxine pyocyanique.

Les mêmes constatations sont possibles avec la pyocyanéine et la conclusion naturelle qui s'implique est que le streptocoque plus que le staphylocoque, le coli... est gêné par un simple badigeonnage à la vieille toxine pyocyanique. Par contre, si on coule cette vieille toxine ou cette pyocyanéine avec la gélose, alors la dilution est telle que le streptocoque pousse normalement.

VI. - Déductions générales

Les cultures en commun de bacille pyocyanique et de streptocoque ont pour caractère constant la pauvreté du développement du streptocoque, qui meurt bien plus rapidement que les autres germes. Ce phénomène est dû peut-être en partie à la diminution de la valeur nutritive d'un milieu dans lequel se développe un bacille robuste comme le pyocyanique, mais il paraît surtout dû à la formation de la toxine pyocyanique.

Car la formation de cette toxine est connue depuis longtemps. Depuis les expériences de CHARRIN, en 1891, on sait que les cultures filtrées de bacilles pyocyaniques injectées au

lapin en quantité suffisante tue l'animal avec les symptômes de la maladie pyocyane expérimentale ou déterminent une cachexie s'accompagnant de paralysies et aboutissant parfois à la mort. En stérilisant les cultures par contact de huit jours avec du toluol, WASSERMANN a obtenu une toxine tuant le cobaye à très petite dose.

Or, la toxicité des cultures n'est pas due à la pyocyanine ; nous aussi, avons constaté que les variétés qui ne donnaient pas la réaction de la pyocyanine, fournissaient une toxine active. La toxicité, d'après ARNAUD et CHARRIN, serait due à des substances volatiles et à des substances dont les unes convulsivantes sont solubles dans l'alcool, et les autres provoquant de la diarrhée et des hémorragies précipitées par l'alcool.

C'est également aux produits sécrétés qu'est dû l'hémolyse et toutes les lysines de la pyocyanase.

Et bien que la toxine pyocyane lyse le streptocoque bien après les autres germes, elle possède néanmoins des propriétés empêchantes sur le développement du streptocoque. Il y a donc là une dissociation nette des propriétés lytiques et des propriétés atténuantes.

CHAPITRE II

RECHERCHES « IN VIVO » sur les rapports du bacille pyocyannique et du streptocoque

I. - Injections de bacille pyocyannique avant celles du streptocoque. - Le développement d'une immunité au bacille pyocyannique s'accompagne-t-il d'un phénomène de vaccination collatérale ?

Dans leurs recherches classiques sur l'infection charbonneuse, Louis et Charles FORTINEAU ont établi que la vaccination au pyocyannique préservait certains animaux et l'homme du charbon. Il s'agit là d'un phénomène de vaccination collatérale. En est-il de même pour le streptocoque ?

Lorsque, sur une plaie infectée par le streptocoque, le bacille pyocyannique se développe, l'observation courante montre la diminution du nombre et de la virulence des streptocoques au fur et à mesure du développement du bacille pyocyannique. On peut se demander si les réactions de l'organisme n'interviennent pas dans cet antagonisme et si la vaccination par le bacille pyocyannique ne peut pas immuniser contre l'infection streptococcique.

PREMIÈRE SÉRIE D'EXPÉRIENCES. — LAPIN

1° Un lapin A., de 900 gr., est vacciné avec un vaccin pyocyannique contenant 500 millions de microbes par centimètre cube, tués par chauffage de deux heures à 58°. On lui injecte progressivement, et tous les quatre jours, 0 cc. 5 de ce vaccin, puis 1 cc., puis 1 cc. 1/2, puis 1 cc. 1/2.

Quatre jours après la dernière injection, on injecte sous la peau de l'oreille 0 cc. 5 d'une culture de streptocoque virulent.

Un lapin B. témoin (non vacciné), de même poids, reçoit également la même dose de la même culture de streptocoque.

Le lendemain, tous deux présentent un volumineux érysipèle de l'oreille, mais l'état général du lapin vacciné est déjà notablement plus grave que celui du témoin.

Le lapin vacciné A. meurt de streptococcie cinq jours après l'injection. L'hémoculture décèle la présence de streptocoque dans le sang du cœur. Le lapin B. témoin résiste et guérit.

2° Deux lapins de 1.000 grammes sont vaccinés avec du pyocyannique de la manière suivante :

Le premier, C., reçoit successivement du vaccin pyocyannique chauffé, contenant également 500 millions de microbes au centimètre cube, à la dose de 0 cc. 25, 0 cc. 50, 1 cc., 1 cc. 5, 1 cc. 5; toutes ces injections sont espacées chacune de quatre jours.

L'autre lapin, lapin D, reçoit d'abord du vaccin chauffé à la dose de 0 cc. 25, 0 cc. 50, 1 cc., puis de la culture microbienne vivante, à la dose de 0 cc. 25, 0 cc. 50, 1 cc. d'une émulsion microbienne titrant 500 millions au centimètre cube. Ce lapin résiste parfaitement.

Quatre jours après la dernière injection, ces deux lapins reçoivent, par injection intra-veineuse, 0 cc. 75 de culture d'un streptocoque virulent. Un témoin, lapin E., reçoit la même dose de la même culture.

Le lapin D., vacciné avec soin, et qui résistait au pyocyannique vivant, meurt le premier, en quarante-huit heures.

Le lapin C. meurt en trois jours, et le lapin E. témoin meurt douze heures après.

3° Un lapin de 1.000 grammes, lapin F., est vacciné avec de la culture de pyocyanique chauffée.

Son sérum agglutine le pyocyanique au 1/100°.

On injecte dans les mêmes conditions ce lapin vacciné et un lapin témoin avec 3/4 de culture de streptocoque virulent; le lapin vacciné meurt en trois jours; le témoin meurt en cinq jours.

De toutes ces expériences, nous concluons que, chez le lapin, l'injection de cultures tuées de pyocyanique immunise contre le pyocyanique, mais ne développe aucune immunité contre le streptocoque; bien au contraire, les animaux vaccinés sont plus sensibles que les témoins à l'infection streptococcique.

DEUXIÈME SÉRIE D'EXPÉRIENCES. — SOURIS

1° Une souris est vaccinée avec une culture tuée de bacille pyocyanique. Elle en reçoit des doses croissantes de trois jours en trois jours: 0 cc. 1, 0 cc. 3, 0 cc. 5. On lui inocule alors dans le péritoine 0,25 de culture virulente de streptocoque. Une souris témoin reçoit la même dose, dans les mêmes conditions.

La souris témoin meurt en vingt heures.

La souris vaccinée, qui paraît tout d'abord résister, meurt au cinquième jour. Le sang du cœur contient du streptocoque qui pousse à l'hémoculture.

2° Une souris blanche est vaccinée soigneusement avec de la culture tuée: 0 cc. 1, 0 cc. 3, 0 cc. 5, puis avec de la culture vivante: 0 cc. 1, 0 cc. 2, 0 cc. 5. Elle résiste. On lui inocule alors dans le péritoine 0 cc. 3 de culture virulente de streptocoque. Elle meurt en vingt-quatre heures, en même temps que la souris témoin.

3° Une souris blanche est vaccinée avec de la culture tuée. Souris A. (doses croissantes: 0 cc. 1, 0 cc. 3, 0 cc. 5, 0 cc. 5).

Une autre souris, souris B., de même taille, est vaccinée avec de la toxine pyocyanique au dixième jour, filtrée et chauffée aux doses suivantes: 0 cc. 1, puis 0 cc. 25, puis 0 cc. 50, 0 cc. 50.

Une autre souris, souris C., sert de témoin.

On injecte à toutes trois 0 cc. 25 de streptocoque virulent.

Les trois souris meurent sensiblement en même temps (vingt-quatre heures).

A l'hémoculture, on trouve chez les trois du streptocoque vivant.

Nous avons répété plusieurs fois des expériences analogues et jamais les souris vaccinées ne nous parurent nettement protégées. La vaccination au pyocyanique apparaît indifférente au développement du streptocoque, mais ne semble pas non plus les sensibiliser.

TROISIÈME SÉRIE D'EXPÉRIENCES. — RÉACTIONS HUMORALES

A. — Nous avons recherché ensuite si la vaccination au bacille pyocyanique déterminait chez l'homme une modification de l'index opsonique vis-à-vis du streptocoque.

Nous avons vacciné un malade avec des doses croissantes de cultures de bacilles pyocyaniques tués à la chaleur (0 cc. 25, 0 cc. 50, 0 cc. 75, 1 cc., 1 cc. 1/2, 1 cc. 1/2).

Son sang agglutinait le pyocyanique au 1/50.

Nous avons recherché les opsonines par la méthode la plus simple, en laissant à l'étuve trente minutes, dans un verre de montre :

Une goutte de suspension de globules blancs ;

Une goutte de culture très riche en streptocoque ;

Une goutte de sérum de l'homme vacciné.

Les mêmes recherches étaient faites avec du sérum d'homme normal, non vacciné. Au bout d'une demi-heure d'étuve, on étendait une goutte de chaque mélange sur lames. Nous n'avons constaté aucune différence entre les deux lames : il n'existait pas de figures de phagocytose.

Par contre, le sérum de l'homme vacciné était très riche en opsonines pyocyaniques. Les figures de phagocytose étaient nombreuses et n'existaient presque pas avec du sérum d'homme normal.

Nous avons préparé d'autre part un cobaye en le vaccinant au pyocyanique. Nous avons recherché de même ses opsonines vis-à-vis du streptocoque et n'en avons pas plus trouvé que dans le sérum de cobaye normal. Les opsonines au pyocyanique existaient néanmoins.

En résumé, la vaccination au pyocyanique ne détermine pas, ni chez le cobaye, ni chez l'homme, la formation d'opsonines anti-streptococciques.

B. — Deux lapins sont vaccinés au pyocyanique.

Leur sérum agglutine le pyocyanique au 1/100.

Deux cobayes sont vaccinés au pyocyanique et agglutine le pyocyanique au 1/100.

Un homme est vacciné au pyocyanique; il agglutine le pyocyanique au 1/100. (Cette agglutination est déjà forte: ACHARD, LOEPER et GRENET ont signalé en effet que chez l'homme l'agglutination au bacille pyocyanique était inconstante.) Dans aucun cas nous n'avons obtenu une agglutination d'une émulsion de streptocoque.

D'autre part, ces sérums ne gênent pas non plus le développement du streptocoque. Il est vrai que celui du bacille pyocyanique n'est pas entravé non plus: « le bacille pyocyanique pousse dans le sérum des animaux immunisés; il y conserve sa forme, sa vitalité, sa virulence, mais il donne des colonies agglutinées (CHARRIN et ROGER, GEORGHIESKY) et il n'élabore pas de pigment. Le sérum des animaux vaccinés n'est pas bactéricide, il est simplement agglutinant *in vitro*. » (BESSON).

C. — Le sérum de l'homme vacciné n'est pas doué non plus de propriétés atténuantes vis-à-vis du streptocoque.

Une souris est injectée avec 0 cc. 03 de culture de streptocoque cultivé dans un tube de bouillon sang, le sang étant celui du malade vacciné. Elle meurt en vingt-quatre heures. On retrouve du streptocoque dans le sang de son cœur. La souris témoin meurt en trente heures.

Chez l'homme, pas plus que chez le lapin, pas plus que chez le cobaye, la vaccination au pyocyannique ne modifie en rien le pouvoir opsonisant et le pouvoir agglutinant du sérum vis-à-vis du streptocoque. De plus, ce sérum qui agglutine le pyocyannique n'atténue nullement la virulence d'une culture de streptocoque.

II. - Injection simultanée de bacille pyocyannique et de streptocoque

On sait, depuis BOUCHARD, que l'injection mixte de bacille pyocyannique et de bactérie charbonneuse à des cobayes les préserve de l'infection charbonneuse. DELARBRE inocule au cobaye des cultures mixtes. Il constate qu'en injectant à cinq cobayes (réactif de la bactériémie) une culture mixte de deux jours, deux cobayes résistent, un meurt sans charbon, mais l'hémoculture décèle du bacille pyocyannique pur ; les deux autres avec du charbon. Tous les témoins sont morts. Avec une culture mixte de quatre jours, la septicémie charbonneuse n'avait plus lieu.

Avons-nous des résultats analogues avec le streptocoque ?

On injecte à une première souris 0 cc. 7 d'une culture mixte d'une journée de bacille pyocyannique et de streptocoque virulent.

A une seconde souris, on injecte une culture mixte de bacille pyocyannique et de streptocoque de quatre jours.

Deux souris sont injectées avec un streptocoque d'une journée et de quatre jours à la même dose (0 cc. 3).

La souris inoculée avec une culture mixte d'une journée est morte en vingt-quatre heures ; la souris témoin (streptocoque de vingt-quatre heures) est morte en trente-six heures. Le sang du cœur de la première souris renferme, décelés à l'hémoculture, du streptocoque et du pyocyannique. Donc le développement en com-

mun, dans le même organisme, d'un streptocoque encore jeune et d'un pyocyanique est possible; l'un n'empêche pas l'autre. Par contre, la souris injectée avec du streptocoque de quatre jours est morte en quarante-huit heures, en même temps que la souris inoculée avec la culture mixte de quatre jours. L'hémoculture décèle du streptocoque dans les deux cas.

Il faut en conclure que l'infection simultanée par un streptocoque et un bacille pyocyanique de vingt-quatre heures tue la souris plus vite que l'infection streptococcique seule; mais, dans la culture mixte de quatre jours, il a dû y avoir une atténuation des germes, puisque la mort met aussi longtemps à se produire pour une infection double que pour la seule infection streptococcique. Mais la différence avec ce que nous avons relaté pour le charbon est nette. La culture mixte de charbon inoculée tuait par son pyocyanique; la culture mixte de streptocoque, quand le streptocoque n'est pas mort (c'est-à-dire quand elle n'a pas huit jours) tue et, par son pyocyanique et par son streptocoque.

III. - Les toxines pyocyaniques atténuent-elles la virulence du streptocoque ?

D'AGATA, en 1910, relate, dans les Annales de l'Institut Pasteur, qu'il a pu vacciner des animaux contre le charbon par l'injection de cultures de bactérie atténuée dans le filtrat de culture pyocyanique; d'autre part DELARBRE, dans sa thèse, signale qu'il suffit de deux gouttes de toxine de quatre jours pour atténuer une culture de charbon et la rendre incapable de tuer un cobaye qu'une culture témoin tuera invariablement.

D'après ROUILLIER, la bactériémie atténuée reprend toute sa virulence par simple repiquage.

Dans les mêmes conditions, comment se comportent le pyocyanique et le streptocoque ?

On injecte en même temps à une souris blanche 0 cc. 5 d'un streptocoque assez virulent, cultivé en bouillon (culture âgée de deux jours), la souris meurt en vingt-quatre heures.

Une souris, de même poids, est inoculée avec la même dose, 0 cc. 5, du même streptocoque cultivé pendant deux jours dans un bouillon, auquel on a ajouté dix gouttes de toxine de quatre semaines. Elle meurt en quarante-huit heures.

De même, une troisième souris est inoculée avec la même dose, 0 cc. 5, du même streptocoque cultivé pendant deux jours dans du bouillon auquel on a ajouté dix gouttes de pyocyanéine. Elle meurt également en quarante-huit heures.

Enfin, une quatrième souris est inoculée avec la même dose, 0 cc. 5, d'un même streptocoque cultivé dans du bouillon auquel on a ajouté 2 cc. de toxine d'une semaine. Elle résiste.

L'hémoculture, pratiquée chez les trois souris mortes, décèle chez toutes du streptocoque dans le sang du cœur.

Il nous faut donc conclure que les toxines — en bouillon comme en milieu minéral — mises en contact avec le streptocoque l'atténuent, mais dans ces conditions-là seulement.

Un lapin résistant est inoculé à l'oreille droite et à l'oreille gauche par voie sous-cutanée, avec 0 cc. 5, d'une culture de vingt-quatre heures de streptocoque ayant tué en vingt-quatre heures la souris.

On encercle la zone d'inoculation, à droite, par des injections sous-cutanées traçantes de pyocyanéine.

À gauche, on encercle avec de la toxine en bouillon de quatre semaines.

Les deux oreilles présentent un volumineux érysipèle. L'action locale des toxines pyocyaniques n'a pas pu avoir lieu. Le strep-

tocoque, non atténué, puisqu'il n'y a pas eu contact, s'est diffusé, a provoqué l'érysipèle d'abord et la septicémie ensuite; notre lapin en effet est mort en deux jours, et l'hémoculture a révélé la présence de streptocoque dans le sang du cœur.

IV. - La toxine pyocyanique est-elle curative de la streptococcie ?

Le filtrat de culture en bouillon (BOUCHARD) ou au milieu minéral (FORTINEAU) jouissent de propriétés thérapeutiques dans l'infection charbonneuse; des cobayes inoculés avec de la bactériidie et qui reçoivent, sept heures après, une injection de ces toxines, résistent à l'infection, tandis que les témoins meurent.

Malgré l'insuccès de l'observation précédente, nous avons essayé de traiter avec la toxine en bouillon et en milieu minéral, l'infection streptococcique :

Une souris est inoculée avec 0 cc. 3 de culture de streptocoque. Sept heures après on lui injecte 0 cc. 5 de toxine en bouillon de quatre semaines. Elle meurt en vingt-quatre heures. On obtient un résultat identique avec la pyocyanéine. Le sang du cœur de ces deux souris renferme du streptocoque. La souris témoin recevant 0 cc. 3 de streptocoque seul est morte en trente-neuf heures.

V. - Déductions générales

La toxine pyocyanique ne jouit donc pas des mêmes propriétés curatives vis-à-vis du streptocoque que vis-à-vis de la bactérie charbonneuse.

La comparaison de tous ces résultats avec ceux obtenus par les auteurs qui se sont occupés de l'antagonisme entre le bacille pyocyanique et la bactérie charbonneuse nous montre de très grosses différences.

A. — Les réactions humores interviennent dans l'antagonisme du bacille pyocyanique et de la bactériidie charbonneuse.

La vaccination par le bacille pyocyanique protège le lapin contre l'infection charbonneuse. Elle le sensibilise au streptocoque.

D'après DELARBRE, les cobayes sont, par contre, mal protégés contre l'infection charbonneuse par la vaccination au bacille pyocyanique. Par contre, l'homme atteint de charbon guérit par vaccination au bacille pyocyanique.

Cette vaccination par le bacille pyocyanique ne protège pas la souris de la streptococcie et ne détermine chez l'homme aucune réaction humorale anti-streptococcique.

Si donc on peut parler de vaccination collatérale entre le bacille pyocyanique et la bactériidie charbonneuse, il est impossible d'en admettre une entre le bacille pyocyanique et le streptocoque.

D'autre part, la sensibilisation à l'infection constatée chez les lapins vaccinés par le bacille pyocyanique n'est pas un fait isolé et propre au lapin.

On sait que RUMPF a signalé un antagonisme du bacille pyocyanique avec le bacille d'Eberth. Cette action, d'après cet auteur, se ferait par l'intermédiaire de l'organisme. Il aurait traité avec succès soixante-cinq cas de fièvre typhoïde par des injections vaccinales de cultures stérilisées de bacille pyocyanique. Il ne semble pas que ses affirmations méritent beaucoup de crédit.

BESSON, qui a repris la question, constate qu'au contraire des injections préalables de cultures stérilisées de bacille pyocyanique rendent les cobayes plus sensibles à l'infection par le bacille d'Eberth et par le *bacterium coli*. Il s'agit là d'un

phénomène à rapprocher de la prédisposition du lapin vacciné à la septicémie streptococcique.

Toujours est-il que, sans être absolu, puisque ce qui est vrai pour une espèce donnée ne l'est pas toujours pour une autre, la vaccination par le pyocyanique ne nous paraît pas devoir être recherchée dans les infections streptococciques, puisque ni chez le lapin, ni chez le cobaye, ni chez la souris, ni chez l'homme, elle ne détermine dans l'organisme la formation d'anti-corps anti-streptococciques.

L'absence d'immunité collatérale du pyocyanique et du streptocoque présente autre chose qu'un intérêt théorique. Elle a également un intérêt pratique et qui touche la question des vaccins genre bouillons de DELBET. Le vaccin de DELBET est un bouillon qui contient, au point de vue bactériologique, 1.750 millions de streptocoques, 3.300 millions de staphylocoques, et 8 milliards de bacilles pyocyaniques. Or si, lors des toutes premières injections, comme le reconnaît l'auteur lui-même, l'action de ce bouillon relève plutôt du choc peptoné, lorsqu'on les répète, on vaccine le malade contre les trois germes que contient le vaccin. La vaccination au bacille pyocyanique s'effectue alors au même titre que la vaccination au streptocoque et au staphylocoque. Les expériences précédentes nous amènent à penser alors qu'au lieu de poursuivre les injections de vaccin poly-microbien, jusqu'à l'établissement de l'immunité poly-microbienne, il y aurait intérêt à substituer soit un auto-vaccin, soit un stock-vaccin, mais streptococcique ou staphylococcique pur selon les cas ; on réserverait ainsi le bouillon de DELBET pour les cas où on voudrait une thérapeutique du choc.

B. — L'injection simultanée de bactériodie charbonneuse et de bacille pyocyanique ne tue pas toujours les animaux récep-

tifs et, lorsqu'elle les tue, on ne trouve souvent à l'hémoculture que du bacille pyocyannique, comme si celui-ci, dans l'organisme, avait étouffé la bactériodie.

L'infection streptococcique, par contre, évolue pour son propre compte, à côté de l'infection par le pyocyannique et on assiste, dans ce cas, à l'évolution d'une infection à germes associés.

C. — Les toxines pyocyaniques ont des propriétés curatives à l'égard de la septicémie charbonneuse; l'injection de ces mêmes toxines ne font qu'ajouter un traumatisme aux animaux atteints de septicémie streptococcique.

D. — La toxine pyocyannique jouit de propriétés atténuantes vis-à-vis de la bactériodie charbonneuse. De même, la virulence des streptocoques s'atténue au contact des pyocyaniques.

CHAPITRE III

APPLICATION A L'HOMME

du pouvoir bactéricide de la Toxine pyocyanique

Nous avons vu que si, par opposition à ce qui a lieu pour l'infection charbonneuse, les injections de toxine pyocyanique, comme celles de bacille pyocyanique n'ont aucune action curative sur les streptococcies, du moins cette toxine pyocyanique a sur les cultures de streptocoque une action atténuante et même une action empêchante. Nous avons vu également que, pour que cette action ait lieu, il faut qu'il y ait contact. Nous allons rechercher maintenant la valeur thérapeutique des toxines pyocyaniques en milieu minéral et en bouillon.

Rappelons d'abord que la pyocyanéine est dénuée de toxicité aux doses où on l'emploie. En injection sous-cutanée, 50 cc. ne font rien à un lapin et il faut 50 cc. pour déterminer un léger malaise à un cobaye de 300 gr.

Le filtrat de vieille culture de bacille pyocyanique en bouillon, n'est pas très toxique non plus. ESCHERICH en injectait de 3 à 5 cc. sans inconvénients à des nourrissons. D'autre part EMMERICH et LOW ont signalé que s'il a une action sur les membranes microbiennes, du moins les membranes cellulaires ne sont pas attaquées.

Or, un pansement à cette toxine, sans léser les tissus, puisque les membranes cellulaires résistent, met cependant en contact les streptocoques d'une plaie avec un liquide capable de les atténuer notablement et de gêner leur développement à coup sûr.

La mise en contact d'un microbe et de la toxine pyocyannique n'est pas une idée nouvelle, et nombreux sont les auteurs qui prétendent qu'elle peut rendre de réels services dans des affections différentes.

HOFBAUER, en 1908, publie un essai thérapeutique de la gonorrhée féminine. Il injectait dans l'urèthre de la toxine pyocyannique, soit pure, soit diluée de moitié. Il signale que le gonocoque disparaissait très rapidement pour reparaitre dès la cessation du traitement et il rapporte cette action passagère au manque d'action en profondeur.

De même, ESCHERICH et JEHLÉ, dans les méningites cérébro-spinales et dans les gripes épidémiques des nourrissons utilisent localement les propriétés bactéricides et bactériolytiques de la toxine pyocyannique et de la pyocyanase d'Emmerich. Ils en instillaient, soit pure, soit diluée, dans les narines et le pharynx de ces enfants et de leurs voisins et déterminaient ainsi une aseptie naso-pharyngée.

LOEVENSTEIN se sert également de la même toxine diluée dans les conjonctivites et il conclut que l'action n'est efficace que quand les germes sont superficiels.

EMMERICH et ZENKER, qui les premiers ont utilisé la « pyocyanase », l'ont fait avec succès dans le traitement de la diphtérie. Toutefois, d'après MUHSAN, il est dangereux d'écarter le sérum de la thérapeutique. ISABOLINSKY a utilisé également le filtrat de vieilles cultures de bacille pyocyannique en bouillon dans la diphtérie. Tous ces auteurs recommandent

des instillations dans l'arrière-gorge. La dose employée est de 2 ou 3 cc. et les injections doivent être renouvelées trois ou quatre fois par jour.

Ce sont là des constatations qui ont été faites, à part pour le bacille diphtérique, pour des microbes moins sensibles que le streptocoque.

SAAR traite, en 1908, des angines par instillation de pyocyanase d'Emmerich et il signale que les résultats sont d'autant meilleurs que la flore bactérienne est composée en majeure partie de streptocoques ; ceux-ci disparaissent très rapidement et l'antiseptie pharyngée est très facilement réalisée.

Nous apportons à l'étude de la question l'observation suivante : un malade entre à l'hôpital avec un ecthyma de la jambe datant de six jours. Il présente à ce moment de profondes ulcérations siégeant sur les faces antéro-interne et antéro-externe de la jambe, variant comme grosseur de deux à cinq centimètres de diamètre et au nombre d'une douzaine. Aucune ne présentait de tendances à la cicatrisation. Comme ces ulcérations étaient assez éloignées les unes des autres, on pouvait les traiter séparément.

Un ensemencement du suintement nous donne du streptocoque très abondant et à peu près pur.

On applique sur les ulcérations de la face antéro-interne les méthodes thérapeutiques usuelles : pansement au Dakin, et à gauche on applique un pansement fait indistinctement avec de la toxine ordinaire, âgée de quatre semaines, et de la pyocyanéine.

Le lendemain, on note déjà une différence considérable entre les deux plaies. Les ulcérations en contact avec la toxine pyocyanique ne suppurent presque plus ; le nombre des streptocoques dans le pus a considérablement diminué.

Le troisième jour, la différence est encore plus nette; les ulcérations traitées ne contiennent à l'examen direct plus que quelques rares microbes. Les plaies non traitées fourmillent encore de streptocoques.

D'autre part, l'action de la toxine pyocyanique n'avait été que bactéricide; la vitalité des tissus ne paraissait pas altérée. La question nous paraissant jugée, nous avons étendu nos pansements à toute la jambe. La guérison a été rapide et accomplie totalement en une dizaine de jours.

D'autre part, cette action si nette de la toxine pyocyanique dans une plaie à streptocoques ne se retrouve pas aussi marquée dans une suppuration à staphylocoques par exemple. Nous avons donc appliqué la méthode dans un panaris à staphylocoques, et nous n'avons pas constaté une disparition aussi rapide de la flore microbienne.

Cette observation, qui n'est qu'une expérience, nous montre la sensibilité du streptocoque à la toxine pyocyanique et il paraît intéressant de retenir et d'étudier de plus près cette méthode si peu dangereuse. Cette toxine présente sur les antiseptiques usuels l'avantage de ne pas altérer les tissus.

Cette méthode est en tout cas infiniment moins dangereuse et plus facile que celle qui consiste àensemencer du bacille pyocyanique dans une plaie. En 1917-1918. SILHOL reprenant des travaux essayés par DELBET, ensemence des plaies à streptocoques, et des fistules dont le pus est d'origine streptococcique avec des cultures de bacille pyocyanique. Comme technique, SILHOL injectait un liquide formé de 1/3 de culture du bouillon de pyocyanique et de 2/3 d'un mélange de sérum physiologique, d'alcool et d'essence de citron. Le bacille pyocyanique se développe ordinairement dans ces conditions; il doit alors avoir sur le streptocoque une action d'empêchement

analogue à celle que nous avons relatée dans le chapitre de nos expériences *in vitro*. En effet, au bout de quarante-huit heures de cultures, les streptocoques diminuaient déjà et les plaies grisâtres et laides se transformaient en surfaces rouges, bourgeonnantes, avec un beau liséré cicatriciel.

Mais l'ensemencement des plaies n'est pas toujours couronné de succès et, d'autre part, on hésite toujours à apporter une souillure, fut-elle sans conséquence.

SILHOL a utilisé sans succès les pansements à la pyocyanine, nous avons vu qu'en effet la pyocyanine était dénuée de pouvoir bactéricide.

Quant au pansement à la toxine pyocyanique, il nous paraît être justifié, d'abord parce que c'est par ses produits de sécrétion que le bacille pyocyanique jouit d'une action empêchante envers le streptocoque, ensuite parce que la toxine la plus active est une toxine déjà âgée (huit à dix jours au moins).

CONCLUSIONS

1° Des expériences pratiquées *in-vitro*, nous pouvons conclure que le bacille pyocyanique, par ses produits de sécrétion, ou d'excrétion, exerce une action empêchante sur le développement du streptocoque.

2° C'est par ce mécanisme que peut s'expliquer l'action bienfaisante du pus bleu dans les plaies streptococciques.

3° L'organisme n'intervenant pas dans l'antagonisme du bacille pyocyanique et du streptocoque, la vaccination par le bacille pyocyanique ne peut avoir de bons résultats que si l'on admet un mécanisme autre que celui de la formation d'anticorps.

4° Puisque l'action du bacille pyocyanique sur le streptocoque doit être locale et que, d'autre part, la toxine pyocyanique est empêchante vis-à-vis du streptocoque et ne possède ni pouvoir toxique ni caustique, il paraît intéressant d'en retenir l'emploi pour le traitement de plaies streptococciques à guérison lente et dans lesquelles on devra ne pas affaiblir la vitalité des tissus.

Vu:

Nancy, le 7 Décembre 1925.

Le Président de la Thèse,

MACÉ.

Vu:

Nancy, le 8 Décembre 1925.

Le Doyen,

L. SPILLMANN.

Vu et permis d'imprimer,

Nancy, le 8 Décembre 1925.

Le Recteur de l'Académie,

Ch. ADAM,

Membre de l'Institut.

BIBLIOGRAPHIE

- D'AGATA. — Annales de l'Institut Pasteur, 1920. (Vaccination contre le charbon, par des cultures atténuées par la pyocyanase.)
- ARLOING, DUFOURT et LANGERON. — C. R. Soc. Biol., mai 1921. (Action de choc sur des animaux dont le sérum agglutine le pyocyanique.)
- BALTANEO. — R. Biol., Bucarest, 1^{er} janv. 1924. (La pyocyanase peut-elle donner lieu à la formation d'anti-corps.)
- BERMBACH. — Munchener Med. Wochensch., 21 janv. 1908. (Sur l'action des injections sous-cutanées de pyocyanase.)
- BESSON. — Technique bactériologique, 1924.
- BOCCHIA. — Central Blatt fur bact., 1909, p. 114. (Die Pyocyanase.)
- BOUCHARD. — C. R. Ac. des Sciences, 8 janv. 1889. (Les microbes pathogènes.)
- BRUER. — Journal médical de Bruxelles, 1908. (La pyocyanase en thérapeutique.)
- DELARBRE. — Thèse, Paris, 1907. (Recherches expérimentales sur l'antagonisme du pyocyanique et du charbon.)
- DELBET. — C. R. Ac. de Méd. 6 avril 1914. (Vaccination par les cultures vieilles.)
- Bulletin Soc. Chirurgie Paris, 4 avril 1920. (Discussion sur la vaccination par les bouillons de Delbet.)
- DOPTER et SACQUEPÉE. — Bactériologie, 1924.
- EMMERICH et LOW. — Zeichschrift Hygiene und Infections Krankheiten, t. 31 et 36 (Pyocyanase).
- Munchener Med. Wochenschrift, 16 juin 1908. (Les substances bactéricides de la pyocyanase sont-elles dues à des lipoides.)
- FORTINEAU. — Annales de l'Institut Pasteur, 1910. (Traitement du charbon par la pyocyanase.)
- ISABOLINSKI. — Central Blatt fur bact., 1913, p. 532. (Remarques sur l'emploi de la pyocyanase: diphtérie.)

- JEHLE. — Wien. Klin. Woch., t. 20, 3 janv. 1907. (Pyocyanase et grippe.)
- EMMERICH et TROMMDORF. — Central Bl. f. Bacterio, t. 33, 4 avril 1903. (Du traitement préventif de l'infection streptococcique par la pyocyanase.)
- KREN. — D. Med. Woch., 1908. (Sur l'action des injections sous-cutanées de pyocyanase.)
- HOFBAUER. — Munchener Med. Woch., 18 février 1908. (Essai thérapeutique dans la gonorrhée féminine.)
- LOEVENSTEIN. — Deutsche Artze in Bohmen, 1908. (La pyocyanase en ophtalmologie.)
- KOLLE et HECHT. — Bact. expérimentale, t. 2, 1918.
- MACÉ. — Bactériologie, 1912.
- MICHON. — Bulletin de la Société Chirurgicale de Paris, 20 janvier 1920. (Bouillon de Delbet.)
- MILANI. — Rivista ospedaliera, 30 juin 1921. (La pyocyanase.)
- MOURGUES. — Thèse, Nancy, 1921. (Vaccination par les bouillons de Delbet.)
- MUHSAM. — D. Med. Woch., 1908. (Traitement des angines par la pyocyanase.)
- PIERRET. — R. B., 9 mai 1921. (Contribution à l'étude des milieux vaccinés.)
- RAUBISCHECK et RUSS. — Central Blatt. f. Bact., t. 48, 1908. (Au sujet des propriétés bactéricides de la pyocyanase.)
- ROBINEAU. — C. R. Soc. Chir., 28 janvier 1920. (Sur les bouillons de Delbet.)
- ROUILLIER. — Thèse, Toulouse, 1913. (Traitement du charbon par la pyocyanase.)
- SAAR. — Munch. Med. Woch., 1908. (Traitement des angines scarlatineuses par la pyocyanase.)
- SAINT-FLORENT. — Thèse, Paris, 1921. (Traitement du charbon par des injections de pyocyanéine.)
- SIHLOL. — Bulletin Soc. Chir., 7 décembre 1920. (Pyocyanique et streptocoque.)
- SCHREDER et WANBEUGER. — Munch. Med. Woch., 1908. (Action bactéricide de la pyocyanase.)
- VAERTS. — Central Bl. f. Bakt., 1902. (Immunisation contre diverses maladies par la pyocyanase.)
-

TABLE DES MATIÈRES

INTRODUCTION	7
CHAP. I. — Recherches sur l'action réciproque du bacille pyocyanique et du streptocoque « in vitro »	11
CHAP. II. — Recherches « in vivo » sur les rapports du bacille pyocyanique et du streptocoque	23
CHAP. III. — Application à l'homme du pouvoir bactéricide de la toxine pyocyarique	35
CONCLUSIONS	41
BIBLIOGRAPHIE	43

NANCY - SOCIÉTÉ D'IMPRESSIONS TYPOGRAPHIQUES
